

**Eine Methode zur Objektivierung der Myokarditis
im histologischen Präparat**

Christian Kramer

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut der Rechtsmedizin
der Universität München
Direktor: Prof.Dr.med. Wolfgang S P A N N

Eine Methode zur Objektivierung der Myokarditis
im histologischen Präparat

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christian KRAMER

aus
München.
im Jahre

1976

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr. Liebhardt

Mitberichterstatter: Prof.Dr. Spann

Dekan: Prof.Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.2.1976



INHALTSVERZEICHNIS

A. Einleitung zur Zusammenfassung	1
B. Zusammenfassung des Inhalts	10
1. Zusammenfassung des Inhalts	10
2. Zusammenfassung des Inhalts	10
3. Zusammenfassung des Inhalts	10
4. Zusammenfassung des Inhalts	10
5. Zusammenfassung des Inhalts	10
C. Zusammenfassung	10
D. Zusammenfassung	10
E. Zusammenfassung	10
F. Zusammenfassung	10
G. Zusammenfassung	10
H. Zusammenfassung	10
I. Zusammenfassung	10
J. Zusammenfassung	10
K. Zusammenfassung	10
L. Zusammenfassung	10
M. Zusammenfassung	10
N. Zusammenfassung	10
O. Zusammenfassung	10
P. Zusammenfassung	10
Q. Zusammenfassung	10
R. Zusammenfassung	10
S. Zusammenfassung	10
T. Zusammenfassung	10
U. Zusammenfassung	10
V. Zusammenfassung	10
W. Zusammenfassung	10
X. Zusammenfassung	10
Y. Zusammenfassung	10
Z. Zusammenfassung	10
Meinen Eltern	10

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung und Problemstellung	1
B. Material und Methodik	10
1. Auswahl der Fälle	10
2. Technik der Präparateherstellung	11
3. Methode und Schwierigkeiten der Auszählung	11
C. Ergebnisse	13
D. Diskussion	24
E. Zusammenfassung	26
F. Literaturverzeichnis	28

Lebenslauf

A. Einleitung und Problemstellung

Die ausgeprägte Myokarditis ist eine Erkrankung des Herzmuskels, die klinisch häufig eine ausgeprägte Symptomatik wie Herzklopfen, Kurzatmigkeit, Angstgefühl, Beklemmung in der Brust, Erniedrigung des Blutdruckes, Fieber und unspezifische Blutsenkungsgeschwindigkeit zeigt. So werden schwere Myokarditiserkrankungen von verschiedenen Autoren mit schweren Begleiterscheinungen beschrieben.

"Schwere Myokarditisfälle gehen einher mit Schwäche, Dyspnoe, Übelkeit, Erbrechen, Thoraxschmerz; es können sogar Schock und plötzlicher Tod eintreten." (1)

"Bei schwerem Verlauf treten Allgemeinsymptome wie Herzklopfen, Präkordialschmerz und Druck, der Grundkrankheit gegenüber inadäquate Körpertemperatur und Tachy- oder Bradykardie, Unruhe, Blässe mit Zyanose, schweres Krankheitsgefühl und schließlich Blutdruckabfall mit Schocksymptomen, auf." (3)

Auch im EKG findet sich in diesen ausgeprägten Fällen häufig eine Sinustachykardie sowie supraventrikuläre Vorhoffsextrasystolen, negatives T, ST-Senkung, ja in extremen Fällen sogar Vorhofflimmern.

Zu den EKG-Befunden schreiben die vorher zitierten Autoren: "Partieller bis kompletter atrioventrikulärer Block und intraventrikuläre Erregungsausbreitungsstörungen; allgemein abgeflachte oder invertierte T-Wellen. Niedervoltage. Bei leichter Myokarditis können nur vorübergehende Abflachungen

oder Inversionen der T-Wellen beobachtet werden." (1)

Andere Autoren wiederum beschreiben die EKG-Veränderung bei der Myokarditis als sehr verschieden und nicht genau faßbar.

"Die EKG-Veränderungen sind bei der Myokarditis nicht einheitlich. Es finden sich verschiedene Formen der Reizbildungs- und Erregungsleitungsstörungen. Bei der rheumatischen Myokarditis ist eine PQ-Verlängerung oder eine wechselnde PQ-Zeit häufig. Rechts- oder Linksschenkelblockbilder werden im allgemeinen nur bei ausgedehnter Myokarditis gefunden.

Sinustachykardie, Vorhofsextrasystolen, ventrikuläre Extrasystolie, AV-Rhythmus, AV-Dissoziation und Vorhofflimmern kommen vor. Oft ist eine mehr oder weniger ausgeprägte Störung des Erregungsrückgangs in Form einer leicht negativen T-Zacke mit oder ohne ST-Senkung nachweisbar.

Diese Veränderungen sind vorwiegend in den linkspräkordialen Ableitungen V_5 und V_6 vorhanden, jedoch sind gelegentlich auch die rechtspräkordialen Ableitungen V_1 und V_2 betroffen. Eine Störung des Erregungsrückgangs tritt zwar häufiger auf als Reizbildungs- und Erregungsleitungsstörungen; in praxi ist jedoch die Störung des Erregungsrückganges bei der Myokarditis schwierig zu beurteilen." (2)

Diese Symptomatik, die bei einer schweren Erkrankung so extrem ausgebildet sein kann und so deutlich zumindest auf eine Erkrankung des Herzens hinweist, ist aber weitaus nicht in allen Fällen so stark ausgeprägt.

Hierzu wiederum Denning (3): "Die klinische Symptomatologie

ist von der Ausdehnung, der Intensität und der Lokalisation des entzündlichen Prozesses abhängig. Oft kann die Myokardbeteiligung lediglich vermutet werden, wenn im Rahmen einer Infektionskrankheit pathologische EKG-Befunde auftreten. Insbesondere hinsichtlich der so häufigen ST-T-Veränderungen ist aber auf die Schwierigkeiten der Abgrenzung gegenüber Einflüssen wie Tachykardie oder allgemeine vegetative Labilität besonders hinzuweisen."

Die Symptomenarmut dieser schweren und heimtückischen Erkrankung dürfte wohl auch der Grund dafür sein, daß Menschen über lange Zeit ohne Symptomatik, die Hinweise auf eine Myokarditis geben könnte, leben, sogar Anstrengungen des täglichen Lebens ohne wahrnehmbare Beschwerden meistern, bis dann eines Tages das Herz plötzlich dekompensiert und diese Menschen ohne jeden sichtbaren Grund ad exitum kommen. Um die Diagnose Myokarditis am lebenden Patienten zu stützen oder zu erleichtern, wurde in der letzten Zeit immer wieder nach eindeutigen Zeichen geforscht. Die in neuerer Zeit durchgeführte Bestimmung der myokardialen Antikörper im Blut des Patienten konnte dennoch nichts daran ändern, daß die Diagnosestellung in einigen Fällen unsicher bleibt, da dieser Test manchmal entweder lange Zeit negativ bleibt, oder aber über einen langen Zeitraum (man spricht von ca. fünf Jahren nach der Erkrankung) positiv ausfällt.

In diesem Falle würde also nur darüber Aufschluß gegeben werden können, daß einmal eine Myokarditis abgelaufen ist.

Deshalb wurde in jüngster Zeit damit begonnen, transvenöse Myokardbiopsien durchzuführen. Dabei wird durch die rechte Vena capitalis eingegangen und ein Venenkatheter bis zum rechten Vorhof vorangeschoben. Anschließend wird mit einer im Katheter sitzenden Zange, die von außen geöffnet und geschlossen werden kann, Material direkt aus dem Herzmuskel entnommen. Die erhaltenen Präparate sind bei dieser Methode häufig, besonders im Anfangsstadium der Myokarditis nur unspezifisch verändert, so daß histologisch eine sich entwickelnde Entzündung nur schwer erkannt werden kann. Gerade aber in diesen Fällen würde sich eine Methode, die klar Aufschluß am histologischen Präparat über eine sich entwickelnde Entzündung am Herzmuskel geben könnte, als besonders wertvoll erweisen, um dann entsprechend therapieren und sich weiter entwickelnde Schäden wie das chronische Erkrankungsbild oder gar die Narbenbildung vermeiden zu können. (9)

Aber nicht nur bei den Lebenden, sondern auch bei bereits Verstorbenen erweist sich eine genaue und fundierte Diagnosestellung über die Ursache des plötzlichen Exitus mitunter als besonders wichtig.

Von besonderer Bedeutung ist dies, abgesehen von dem medizinischen Interesse, etwa in der Versicherungs- und Begutachtungsmedizin, ob ein Mensch aufgrund übermäßiger Anstrengung während der Berufsausübung ad exitum gekommen ist, oder ob der Versicherte ohnehin, wenngleich auch später aufgrund einer früher erworbenen, jetzt unterschwellig schwelenden

Erkrankung verstorben wäre. In einem solchen Falle wäre eine Berufsgenossenschaft bzw. der Arbeitgeber nicht verpflichtet, eine monatliche Rente für die Hinterbliebenen aufzubringen. (5)

Als anderes Beispiel für die Wichtigkeit einer exakten Diagnosestellung seien Fälle aufgeführt, die in der Gerichtsmedizin Bedeutung erlangt haben.

Ist zum Beispiel bei einer Schlägerei einer der Kontrahenten ums Leben gekommen, so ist es für den anderen Beteiligten besonders auch wegen des ihn zu erwartenden Strafmaßes von großer Bedeutung, ob sein Gegner aufgrund des vielleicht zu heftig geführten Schlagaustausches oder aber wegen einer bereits vorher bestandenen Erkrankung ums Leben gekommen ist.

Ein ähnlicher Sachverhalt kann bei einem häufigen Ereignis des täglichen Lebens, nämlich bei Verkehrsunfällen, auftauchen. Wird ein Mensch bei einem Verkehrsunfall nur leicht angefahren und er stirbt trotz dieser Bagatelleverletzung, so ist dem Autofahrer wohl kaum die alleinige Schuld für den plötzlichen Exitus anzulasten, sondern es muß nach dem tatsächlichen Grund des plötzlichen Ablebens geforscht werden. Bestand etwa schon lange Zeit vorher ein Myokardschaden, so kann der Verursacher des Unfalles wohl kaum alleine das volle Strafmaß für eine fahrlässige Tötung treffen. In beiden Fällen würde das Gericht nach dem Satz der "conditio sine qua non" urteilen, was sich günstig auf den Richteranspruch auswirken würde.

Zum Thema des § 222 der fahrlässigen Tötung schreiben Schwarz-Dreher in ihrem kurzgefaßten Kommentar zum Strafgesetzbuch (4): "Die Vorausssehbarkeit des Erfolges ist eine weitere Voraussetzung der Fahrlässigkeit, E 54,349; 67,12; LZ 16,615. Es muß der Täter bei Anwendung der Sorgfalt in der Lage gewesen sein, den Eintritt des Todes (nicht nur einer Körperverletzung; dann § 230, E 28,274) als möglich vorauszusehen. E 28,272; LK IV Olshausen 4. Dabei genügt die Vorausssehbarkeit des Verlaufes im allgemeinen. Der Erfolg ist nur vorausssehbar, wenn er nach den Erfahrungen des täglichen Lebens eintreten kann. E 34,91; BGHSt 3,62; 12,78; BGH GA 60,111."

Die angeführten Beispiele mögen genügen, um die häufig entscheidende Wichtigkeit der Diagnosestellung zu verdeutlichen.

Die Methode der Wahl ist heute die Myokardbiopsie bzw. die Sektion, und wenn geringe Verdachtsmomente bestehen (etwa bei der Diagnosestellung "plötzliches Herzversagen bei nur geringer Belastung, Kreislaufkollaps mit Todesfolge") die Aufbereitung des Herzens in histologische Schnitte mit anschließender mikroskopischer Untersuchung. Häufig ist hierbei die Diagnose aufgrund von entzündlichen Zellinfiltraten, Zellunruhen im Interstitium des Herzmuskels, interstitiellen Ödemen, Bakterienrasen, dichter Infiltration, polymorphkerniger Leukocyten mit Einschmelzung des Gewebes in diesem Bereich oder überhaupt nur durch eine vorherrschend degenerative Veränderung mit Untergang von Herzmuskelfasern

klar zu stellen.

"Die seröse Myokarditis ist durch ein entzündliches interstitielles Ödem gekennzeichnet (z.B. bei Thyrotoxicose, Verbrennungen u.a.). Die eitrige Myokarditis entsteht meist metastatisch durch Ansiedlung von Bakterien oder bakterienhaltigen Embolien in den Gefäßen (Pyämischer Prozeß, z.B. bei Endocarditis thromboulcerosa).

Die nichteitrig Myokarditis bei Diphtherie zeichnet sich durch vorherrschend degenerative Veränderungen aus, während die entzündlichen Erscheinungen nicht so stark ausgeprägt sind (alternative Veränderungen). Bei der interstitiellen Scharlachmyokarditis steht die lympho-histiocytäre Zellinfiltration im Vordergrund. Die degenerative Komponente tritt dagegen zurück. Zwischen den weit auseinandergedrängten Muskelfasern liegen lockere Infiltrate von Histocyten, Lymphocyten, Fibroblasten und einigen Plasmazellen. Ferner besteht ein interstitielles Ödem. Die Muskelfasern sind teilweise intakt, teilweise degenerativ verändert und zugrundegegangen. Bei Myokarditiden unbekannter Ätiologie ist der Herzmuskel diffus oder herdförmig von eosinophilen Leucocyten durchsetzt. Gleichzeitig kann eine granulomatöse Entzündung bestehen (idiopathische Riesenzellenmyokarditis) mit dichter Zellinfiltration aus Lymphocyten, Histocyten, Fibrocyten und Plasmazellen, wobei die Muskelfasern herdförmig völlig zu Grunde gehen." (6)

Oftmals aber - und dies besonders bei Menschen, die früher niemals eine klinisch klare Symptomatik in Bezug auf Myokardi-

tis gezeigt haben - findet man unter dem Mikroskop eine mehr oder weniger ausgeprägte Zellunruhe oder inselförmige Infiltrate ohne die typischen Zeichen für eine Entzündung, bei denen die Entscheidung schwer fällt, ob diese noch als normal bezeichnet werden dürfen, oder ob sie schon als krankhafte Veränderung gewertet werden müssen. Um die Diagnose Myokarditis bei mehr oder weniger stark ausgeprägter Zellunruhe am Herzmuskel zu stützen oder zu erleichtern, wurde nach einer Methode gesucht, die zahlenmäßig signifikante Feststellungen und Definitionen über interstitielle Zellvermehrungen im Myokard erlaubt.

Die erste diesbezügliche Untersuchung wurde im Jahre 1971 am gerichtsmedizinischen Institut unter W. Jannsen von U. Klages u. F. Gerken (7) durchgeführt. Als Methode wurde angegeben: "Nach einem einheitlichen Schema wurden von jedem Herzen zehn Ausschnitte aus den verschiedenen Regionen - möglichst Längsschnitte - untersucht. Bei 320facher Vergrößerung wurden jeweils zehn Gesichtsfelder ausgezählt. Bei dem von uns benutzten Okularzählnetz wurde somit jeweils eine Fläche von $100 \times 200 \mu$ Seitenlänge ausgewertet. Zunächst wurden alle extravasalen Zellkerne, sodann die Herzmuskelzellkerne allein erfaßt. Die Differenz ergibt die im Interstitium befindlichen Kerne. Das Verhältnis der Zwischengewebskerne zu den Kernen des Parenchyms wird durch den Quotienten f ausgedrückt."

Die Nachuntersuchungen wurden dabei an insgesamt 15 Fällen durchgeführt. Das Ergebnis wurde folgendermaßen beschrieben:

"Zusammengefaßt konnten in 9 von 11 Fällen einer geringfügigen oder fraglichen Myokarditis sichere zahlenmäßige Feststellungen über eine Zellvermehrung im Interstitium getroffen werden. Die deutliche Abweichung von der vorher ermittelten Norm berechtigt uns, so glauben wir - zur Diagnose einer pathologischen Zellvermehrung im Interstitium des Herzmuskels." (7)

In der vorliegenden Arbeit soll eine Weiterentwicklung dieser Methode untersucht werden, und zwar, ob diese Methode wirklich generell geeignet ist, eine Myokarditis zu diagnostizieren, und wenn ja zum zweiten, wieviele Auszählungen an einem Herzen nötig sind, um die Diagnose mit annähernder Sicherheit stellen zu können.

B. Material und Methodik

1. Auswahl der Fälle

Für die Untersuchung zur Verfügung standen dieses Mal insgesamt 24 Herzen (im Gegensatz zur vorherigen Untersuchung nur 15), davon streng getrennt in 18 gesunde und 6 pathologisch veränderte Herzen im Sinne einer Myokarditis. Bei den gesunden Herzen war durch ein Gutachten sichergestellt worden, daß sie keine pathologischen Veränderungen erfahren hatten. Dies geschah sowohl infolge der klinischen Symptomatik, da die Spender durch eine plötzliche Todesursache ad exitum gekommen waren, als auch histologisch, da keine auch nur andeuteten Entzündungszeichen oder Zellinfiltrate zu sehen waren. Beispiele für die plötzliche Todesursache sind Verkehrsunfall, Verbrechen, Stromtod usw.

Die pathologischen Herzen stammten durchwegs aus dem pathologischen Institut der Universität München. Vom klinischen Verlauf her war dabei eine Myokarditis diagnostiziert worden, was sich dann auch bei der mikroskopischen Untersuchung bestätigte, da die histomorphologischen Befunde keinen Zweifel an dieser Diagnose ließen.

Die Herstellung der Schnitte erfolgte nach der Beschaffung der Präparate im Labor des Institutes für Gerichtsmedizin.

2. Technik der Präparatherstellung

Die Gewebsblöcke wurden in Formalin fixiert, anschließend über einer Alkoholreihe entwässert und in Parafin eingebettet. Die Schnitte wurden am Mikrotom in einer Dicke von 7μ möglichst in Faserrichtung gemacht. Anschließend erfolgte Entparafinisierung mit Xylol, daraufhin Hämatoxilin-Eosinfärbung. Die Präparate wurden in Kanadabalsam eingeschlossen und mit einem Deckglas bedeckt.

Hämatoxilin-Eosinfärbung wurde gewählt, weil gerade in dieser Färbung Zellkerne, Kalk, Bakterienrasen, Bindegewebsfasern und Herzmuskelzellkerne gut sichtbar werden.

3. Methode und Schwierigkeiten bei der Auszählung

Für die mikroskopische Untersuchung wurde ein Binokular verwendet (ebenso wie in der Erstuntersuchung aus Hamburg), das eine 320fache Vergrößerung erlaubt. In das rechte Okular konnte ein von der Firma Zeiss gelieferter Zählnetz von 1 cm Seitenlänge eingeschraubt werden, das zusätzlich noch in vier Einzelquadranten gleicher Seitenlänge unterteilt war. Die Seitenlänge des Zählnetzes war willkürlich gewählt und ist vernachlässigbar, da bei sämtlichen Auszählungen das gleiche Verhältnis ausgezählter Zellen zueinander bestimmt werden sollte, es also bei der experimentellen Auswertung nicht auf eine bestimmte Anzahl pro cm^2 ankam, sondern eben nur auf ein Verhältnis. Aus diesem Grund war auch eine Zellschrumpfung, Ödeme, oder eine Beeinflussung durch Unterschiede im Flüssigkeitsgehalt des Gewebes bedeutungslos,

da ja auch hier das zu bestimmende Verhältnis das gleiche blieb.

Jeder der vier Einzelquadranten des Zählnetzes wurde außerdem für sich alleine ausgezählt und aufgezeichnet. Dadurch war einerseits auch nach stundenlangem Auszählen noch ein genaues Zählergebnis sichergestellt, andererseits war eine genauere Berechnung durch die einzeln aufgeführten Parameter möglich.

C. Ergebnisse

Es wurden von jedem Herzen fünf verschiedene Schnitte von fünf verschiedenen, willkürlich gewählten Stellen des Herzens angefertigt, wobei eine bestimmte Lokalisation zur Präparat-entnahme am Herzen, von der der Schnitt angefertigt wurde, vernachlässigt wurde. Von jedem dieser fünf Schnitte fanden wiederum fünf Auszählungen an fünf verschiedenen Stellen statt. Im ganzen wurden demnach von jedem Fall 25 verschiedene Auszählungen gemacht (im Gegensatz zur Erstuntersuchung mit nur 10). Stellen mit Gefäßen, Erythrocyten, bindegewebigen Abschnitten, bei den pathologisch veränderten Herzen auch Narben und Nekrosen wurden ausgespart. Es wurden also nur Stellen, bei denen die Herzmuskelzellkerne sowie die interstitiellen Zellkerne gut sichtbar waren, untersucht. Es bereitete manchmal Schwierigkeiten, Stellen zum Auszählen an den Präparaten zu finden, die völlig frei waren von Gefäßen und Bindegewebe. Mehr Schwierigkeiten bereitete es freilich, bei manchen Präparaten im Schnitt tatsächlich längsgetroffene Stellen zu finden, obwohl versucht worden war, Präparate als reine Längsschnitte anzufertigen. Zunächst wurden in jedem Viertel des Zählnetzes alle im Quadranten sichtbaren Zellkerne ausgezählt, sodann nur die Herzmuskelzellkerne. Die Differenz aller sichtbaren gezählten Zellkerne und Herzmuskelzellkerne ergab dann die Gesamtheit der im Interstitium befindlichen Kerne. Daraufhin wurde ein Verhältnis zwischen den Zwischengewebszellkernen und den

im Zählnetz befindlichen Herzmuskelzellkernen geschaffen
nach der Formel:

$$Q = \frac{\text{Kerne im Interstitium}}{\text{Herzmuskelzellkerne}} \quad (\text{Alle Kerne Herzmuskelzellkerne})$$

Durch Aufaddieren der vier Einzelergebnisse wurde der für
das ganze Zählnetz tatsächliche Wert erhalten. Q wurde zu-
erst für jedes Zählnetz für sich alleine, sodann für fünf
Auszahlungen, also einen Schnitt bestimmt.

$$\text{Daraus wurde der Mittelwert } \bar{x} = \frac{\text{Summe } Q_1 - Q_5}{5}$$

ermittelt.

Dies wurde zuerst von jedem einzelnen Schnitt, sodann von
jedem einzelnen Fall und daraufhin von allen 18 Fällen der
gesunden Herzen und den 6 Fällen der Myokarditisherzen be-
stimmt.

Aus allen Fällen, in denen Q bestimmt worden war, wurde
ebenfalls $\bar{x}$ bestimmt nach der Formel:

$$\bar{x} = \frac{\text{Summe } (Q_1 - Q_5)}{25} \quad (\text{für einen Fall})$$

$$\bar{x} = \frac{\text{Summe } (Q_1 - Q_5)}{90} \quad (\text{für 18 Fälle ges. Herzen})$$

$$\bar{x} = \frac{\text{Summe } (Q_1 - Q_5)}{30} \quad (\text{für 6 Fälle Myokarditis})$$

Die Standardabweichung sollte anschließend jeweils die
mittlere Abweichung für die gesunden bzw. die Myokarditis-
herzen untereinander ermitteln.

Die Berechnung der Standardabweichung erfolgte nach der Formel:

$$s = \sqrt{\frac{1}{n - 1} \left[\sum_{i=1}^n x^2 - \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n x \right)^2 \right]}$$

Praktisch wurde also bei der Auszählung eine Tabelle angelegt, in die die Ergebnisse für die Gesamtheit der im Zählnetz vorhandenen Zellen, anschließend für die Herzmuskelzellkerne, später dann die ermittelte Differenz dieser beiden Parameter, sowie der Quotient aus der Differenz und den Herzmuskelzellkernen eingetragen wurden.

In Tabelle I sind senkrecht die durchnummerierten Fälle, waagrecht jeweils der Quotient Q sowie der Mittelwert $\bar{x}$ für jeden einzelnen Schnitt eines Falles aufgetragen.

Es wurden hier also für die gesunden Herzen 90 Werte für Q sowie 90 Werte für die daraus resultierenden Mittelwerte $\bar{x}$ ermittelt.

Ebenso wurden die Ergebnisse im einzelnen für die Myokarditis-herzen aufgezeichnet; in diesem Falle 30 mal der Wert Q und ebenso $\bar{x}$.

Pathologisch nicht veränderte Herzen

- 16 -

Myokarditisherzen

Fall:	Q	$\bar{x}$	Q	$\bar{x}$	Q	$\bar{x}$	Q	$\bar{x}$	Q	$\bar{x}$
1	154.30	7.71	138.33	6.91	205.21	10.26	150.0	7.5	219.43	10.96
2	167.13	8.35	192.97	9.64	159.62	7.98	192.13	9.6	186.25	9.31
3	246.83	12.34	201.89	10.09	176.19	8.8	221.85	11.09	165.68	8.28
4	203.19	10.15	217.75	10.88	179.71	8.98	259.88	12.99	250.97	12.54
5	284.66	14.23	225.32	11.26	187.26	9.36	169.07	8.45	182.72	9.13
6	147.57	7.37	153.49	7.67	149.31	7.46	237.13	11.85	169.61	8.48

In Tabelle II ist dieses Schema der Übersicht halber noch einmal vereinfacht. Hier wurde Q beziehungsweise $\bar{x}$ für ein ganzes Herz, also für fünf Schnitte aufgetragen.

Tabelle II

Normale Herzen

Fall:	Q_{total}	$\bar{x}_{\text{total}}$
1	87.32	4.1
2	62.11	3.1
3	51.5	2.64
4	67.04	3.34
5	49.73	2.4
6	55.28	2.75
7	67.83	3.37
8	70.29	3.51
9	89.18	4.45
10	57.39	2.86
11	107.92	5.59
12	65.72	3.28
13	65.73	3.28
14	48.89	2.42
15	63.82	3.18
16	62.43	3.11
17	50.09	2.5
18	52.27	2.6

Fall:	Myokarditisherzen	
	Q_{total}	$\bar{x}_{total}$
1	173.43	8.65
2	179.6	8.97
3	202.09	10.12
4	202.03	11.1
5	209.8	10.48
6	171.4	9.76

In Tabelle III wurde endlich $\bar{x}'$ sowie die daraus resultierenden Standardabweichungen für die Gesamtheit aller gesunden bzw. pathologischen Herzen aufgetragen.

Tabelle III

	$\bar{x}$	Standardabweichung
Ges. Herzen	3.25	1.501
Myokarditis- herzen	9.637	4.285

Bereits in Tabelle III, also der größtmöglichen Vereinfachung des Untersuchungsgutes in Zahlen, in der ja nur die Gesamtheit aller Fälle miteinander verglichen wird, ist die große Diskrepanz beider Werte $\bar{x}$ der gesuchten und der Myokarditisherzen, nämlich das eine Mal ein Wert von 3.25, das andere Mal von 9.637 ersichtlich. Der Mittelwert der Myokarditisherzen beträgt also beinahe das Dreifache des Mittelwertes der gesunden Herzen. Außerdem zeigt die

Standardabweichung, daß bei den pathologisch veränderten Herzen im Sinne einer Myokarditis mit einer viel größeren Schwankungsbreite der ausgezählten Ergebnisse nach oben zu rechnen ist.

Wenden wir uns aber von dieser sehr weit gefaßten Tabelle III der Tabelle II zu, die ja jeden einzelnen Fall (also fünf Auszählungen) aufzeigt, zu, so stellen wir auch hier einen großen Unterschied zwischen den beiden sich noch am nächsten liegenden Werten $\bar{x}_{\text{ges.}}$ mit 5.59 und $\bar{x}$ mit 8.65 fest, der noch weit erhöht ist.

In Tabelle I, in der im einzelnen genauer Aufschluß über die Zählergebnisse einer einzigen, also einer sehr kurzgefaßten Auszählung sowie eines großen Untersuchungsgutes gegeben wird, werden wir auch hier feststellen, daß die Schwankungsbreite der Mittelwerte $\bar{x}$ ausschließlich bei den gesunden Herzen relativ gering ist, bei den pathologisch veränderten Herzen dagegen sehr hoch. Außerdem ist der Mittelwert $\bar{x}$ hier nur 2 mal größer als 5.9, bei den Myokarditisherzen dagegen nur einmal kleiner als 7.0.

Um noch eine weitere statistische Sicherheit zu gewinnen, wurden noch folgende Berechnungen angestellt und anschließend durch die Formel, die Aufschluß über die statistische Sicherheit gibt, geprüft, wobei ein Ergebnis ab der Größe von 1.96 als statistisch signifikant gilt.

$$\text{stat. Sicherheit (t)} = \sqrt{\frac{\frac{x_1 - x_2}{(s_1)^2 + (s_2)^2}}{n_1 + n_2}}$$

1. Statistischer Vergleich der Mittelwerte $\bar{x}$ sämtlicher aufaddierter Q's der normalen Herzen sowie der pathologisch veränderten Herzen nach der Formel

$$t = \frac{\text{Summe Q (18 Fälle)}}{5 \times 18} \quad (\text{gesunde Herzen})$$

$$t = \frac{\text{Summe Q (6 Fälle pathol.)}}{5 \times 6}$$

Daraus ergab sich ein $\bar{x}$ von 3.25 für die gesunden bzw. ein $\bar{x}$ von 9.637 für die Myokarditisherzen.

Die statistische Signifikanz liegt hier bei 6.849, also weit über dem geforderten Wert.

2. Als nächster Schritt erfolgte die Berechnung des $\bar{x}$ der höchsten Auszählung eines normalen Herzens mit dem $\bar{x}$ aller Myokarditisherzen. Auch hier war die statistische Signifikanz über dem geforderten Wert, nämlich bei 3.59.
3. Ebenso wurde in umgekehrter Reihenfolge verfahren, also der statistische Vergleich zwischen der Auszählung eines Falles mit dem niedrigsten Wert eines Myokarditisherzens mit der Gesamtheit aller $\bar{x}$ der gesunden Herzen erstellt.
4. Um die bisher erhaltenen Werte noch enger einzukreisen, wurde nun die statistische Signifikanz zwischen den $\bar{x}$ einer einzigen Auszählung mit dem höchsten Wert mit dem $\bar{x}$ aller Myokarditisfälle ermittelt.

5. Nun wurde ebenfalls umgekehrt der niedrigste Wert einer Auszählung eines Myokarditisfalles mit der Gesamtheit aller gesunden Herzen verglichen.
6. Zuletzt wurde noch der Wert der statistischen Signifikanz zwischen den $\bar{x}$ einer Auszählung eines gesunden Herzens mit dem höchsten Zählergebnis und dem $\bar{x}$ einer Auszählung eines Myokarditisherzens mit dem niedrigsten Wert ermittelt.

Das höchste $\bar{x}$ am gesunden Herzen war im Fall 11 in der zweiten Auszählung mit einem Wert von 6.75 vorhanden. Das niedrigste $\bar{x}$ eines Myokarditisherzens war im Fall 1 die 2. Auszählung mit einem Wert von 6.61. Das höchste $\bar{x}$ am gesunden Herzen in 5 Auszählungen, also eines ganzen Falles war Fall 11 mit 5.59. Das niedrigste $\bar{x}$ am Myokarditisherzen in 5 Auszählungen (= 1 Fall) war der Fall 1 mit 8.65.

Tabelle IV gibt noch einmal einen kurzen Überblick über die eben besprochenen Berechnungen.

Tabelle IV

	Gesunde Herzen	Myokarditis- herzen	Stat.Signi- fikanz
Alle Zählungen	3.25 (18 Fälle)	9.63 (6 Fälle)	6.849
1 Zählung	6.75 (höchster Wert)	6.91 (niedrig- ster Wert) (1 Zählung)	3.59
1 Zählung	6.75	6.91	0.291

D. Diskussion

In der Untersuchung wurden insgesamt 90 Präparate von gesunden Herzen sowie 30 pathologisch veränderte Präparate mit allen Anzeichen einer Myokarditis ausgezählt.

Wie aus Tabelle I, die die Zählergebnisse jeder einzelnen Auszählung eines Falles wiedergibt, zu ersehen ist, waren nach der schon vorher besprochenen Rechnungsweise der Quotientenbildung zwischen interstitiell gezählten Zellkernen und den Herzmuskelzellkernen im Zählnetz bei insgesamt 90 ausgezählten Gesichtsfeldern nur 2 mal Werte über 5.9, nämlich das eine Mal im Fall 11, der 2. Auszählung mit einem Wert von 6.75 sowie das andere Mal im Fall 11, der dritten Auszählung mit einem Wert von 6.0.

Zum größten Teil aber bewegten sich die Werte weit unter 6.0 (Mittelwert bei 3.25).

Entsprechend waren bei den pathologisch veränderten Herzen im Sinne einer Myokarditis die Werte signifikant erhöht.

In allen 30 Auszählungen wurde nur einmal ein Wert unter 7.0 beobachtet, nämlich in Fall 1 zweite Zählung mit einem Wert von 6.91.

Zusammengefaßt konnte durch die Untersuchung festgestellt werden, daß 88 von 90 Auszählungen an gesunden Herzen keine zahlenmäßige Zellvermehrung mit einem $\bar{x}$ über 5.9 aufwiesen, während bei den Myokarditisfällen in 29 von 30 Auszählungen diese immer vorhanden war.

Die deutliche Normabweichung erlaubt auch die Übertragung

auf andere Fälle zur Diagnostik einer pathologischen Zellvermehrung im Interstitium des Herzmuskels.

Die Anzahl der zu fordernden Auszählung zur sicheren zahlenmäßigen Diagnostik einer Myokarditis erscheint angesichts des erhaltenen Ergebnisses unproblematisch, da nur in zwei von 90 Auszählungen am gesunden Herzen ein $\bar{x}$ über 5.9 sowie bei den Myokarditisfällen nur einmal bei 30 Auszählungen ein Wert unter 7.0 festgestellt werden konnte.

Aus diesem Grund scheint die Schlußfolgerung logisch, daß die Herstellung eines Schnittes und deren einmalige Auszählung genügt, um in Zweifelsfällen mit annähernder Sicherheit eine Myokarditis diagnostizieren oder ausschließen zu können.

Lediglich, wenn bei einer Auszählung der erhaltene Wert zwischen 6 und 7 liegt, sollte vorsichtshalber noch eine weitere Auszählung herangezogen werden, um dann dieses Ergebnis für die Diagnose zu verwerten und diese damit zu sichern.

E. Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurde versucht, experimentell und statistisch zu beweisen, daß die Beurteilung eines histologischen Präparates auch mathematisch durch die Zählung aller im Gesichtsfeld des Zählnetzes sichtbaren Zellen, durch die Zählung der Herzmuskelzellkerne und, nachdem die Differenz aus diesen beiden Parametern gebildet worden war, durch Schaffung des Quotienten aus dieser Differenz und der Anzahl der Herzmuskelzellkerne zu manifestieren ist. Dabei kamen insgesamt 120 Präparate zur Auszählung, nämlich 90 von gesunden und 30 von pathologisch im Sinne einer Myokarditis veränderten Herzen. Von diesen 120 Präparaten war wiederum jedes einzelne an 5 verschiedenen Stellen ausgezählt worden.

Bei den beiden Meßreihen gesunder und pathologisch veränderten Herzen zeigte sich dabei, daß der Quotient beider Reihen signifikant verschieden ist. Die gefundenen Mittelwerte betrugen dabei das eine Mal 3.25, das andere Mal 9.63. Auch bei der Auswertung der Einzelergebnisse blieb dieser signifikante Unterschied bestehen. Lediglich in 2 von 90 Auszählungen an gesunden Herzen konnte ein Wert über 5.9, bei den Myokarditisherzen einmal ein Wert unter 7.0 festgestellt werden. In diesen Fällen, also wenn der erhaltene Wert zwischen 6.0 und 7.0 liegt, sollte vorsichtshalber noch eine zweite Auszählung erfolgen und dieses Ergebnis dann verwertet werden.

Es erscheint nach den Ergebnissen der Untersuchungsreihen naheliegend, daß diese Methode zur Differenzierung auch einer geringen diffusen Entzündung im Interstitium des Herzmuskels bei der mikroskopischen Untersuchung unklarer Fälle herangezogen werden kann.

F. Literaturverzeichnis

- (1) Hunstock, K., Kutscha, W.: Diagnose und Therapie in der Praxis. 3, 288-289 (1974)
- (2) Coop-Sup So.: Kardiologie für die tägliche Praxis - Praktische Elektrokardiographie. Seleкта Verlag 121 (1974)
- (3) Denning: Lehrbuch der inneren Medizin. Band I, 7, 589 (1966)
- (4) Schwarz, O. - Dreher, E.: Beck'scher Kurzkomentar zum Strafgesetzbuch. 29, 689 (1967)
- (5) Schönfelder, H.: Deutsche Gesetze. Sammlung des Zivil-, Straf- und Verfahrensrechts. 14-41. Versicherungs-vertragsgesetze. 62 (1968)
- (6) Sandritter, W.: Histopathologie: Lehrbuch und Atlas für Studierende und Ärzte. 4, 45 (1971)
- (7) Klages, U. und Gerken, F.: Eine Methode zur Objektivierung fraglicher entzündlicher Zellvermehrung im Interstitium des Herzmuskels. Hamburg 1971
- (8) Pfanzager, B.: Allgemeine Methodenlehre der Statistik II. Berlin (1968)
- (9) Symposium der Deutschen Kreislaufforschung vom 9. - 11. Oktober 1975

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof.Dr. Spann und Herrn Prof.Dr. Liebhardt für die Überlassung des Themas; Herrn Dr. Eisenmenger für seine fachliche Beratung bei der mikroskopischen Untersuchung und Fräulein Schmidt für ihre stets freundliche Hilfe bei der Anfertigung der histologischen Präparate.

L e b e n s l a u f

Am 16. Mai 1946 wurde ich als Sohn des Arztes Dr.Christian Kramer und seiner Ehefrau Käthe-Marie, geb. Munsch, in München geboren.

Von 1952 bis 1956 besuchte ich die Volksschule an der Blumenstraße in München und setzte meine Schulausbildung dann am humanistischen Gymnasium am Kaiser-Ludwigsplatz fort. 1963 wechselte ich an das Pestalozzigymnasium in München über. Hier legte ich im Juli 1966 die Reifeprüfung ab.

In den darauffolgenden Jahren studierte ich zwei Semester an der juristischen sowie 3 Semester, an der tiermedizinischen Fakultät an der Universität in München.

Nach meiner Zulassung zum Medizinstudium wechselte ich 1969 an die Medizinische Fakultät derselben Hochschule. Im Sommer 1971 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und beendete mein Studium im Dezember 1974 mit dem Staatsexamen.

